En ligne sur
www.larevuedupraticien.fr

vidéo

son

images

diaporama

animation

# Épidémiologie du diabète de type 2

Dominique Simon *

Il y a bien une épidémie de diabète de type 2 dans le monde, y compris en France, favorisée par la croissance galopante de l'obésité et le vieillissement de la population. Dans 15 ans, il y aura ainsi 300 millions de diabétiques dans le monde (contre 135 millions il y a 15 ans), dont 75 % résideront dans les pays en voie de développement.

## Ce qui est nouveau

Le diabète de type 2 est en passe de devenir « épidémique » partout dans le monde.

La croissance de l'obésité et le vieillissement des populations expliquent l'essentiel de cette évolution du diabète de type 2.

Il est bien démontré que des mesures hygiéno-diététiques peuvent être efficaces pour freiner l'évolution vers le diabète de type 2 des sujets à haut risque.

L'épidémiologie du diabète de type 2 repose sur deux prérequis indispensables : il faut tout d'abord disposer de critères diagnostiques précis du diabète ; il faut ensuite être capable d'identifier son type.

La première condition est remplie en théorie,[1,2] mais dans la pratique les critères diagnostiques de diabète sont très difficiles à appliquer. En effet, le diabète de type 2 étant le plus souvent asymptomatique, cela impose de recourir à des mesures glycémiques pour le reconnaître. De plus, si on veut appliquer intégralement les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il faut réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et mesurer la glycémie 2 heures après la prise de 75 g de glucose.

Quant à la deuxième condition, l'identification du type de diabète, il faudrait en toute rigueur s'aider de dosages coûteux et de pratique peu courante (insulinémie, peptide C, anticorps anti-acide glutamique décarboxylase [anti-GAD], anti-IA2…) si on voulait identifier avec une certitude quasi absolue le type de diabète. Il est évident que ces méthodes sophistiquées ne sont pas compatibles avec la réalisation d'études épidémiologiques. Cela explique qu'on ne dispose pratiquement d'aucune donnée d'incidence du diabète de type 2 (nombre de nouveaux cas apparus dans une période de temps donnée rapporté au nombre de sujets indemnes de la maladie au début de cette période) en dehors de quelques populations très particulières, car il est difficile de répéter des mesures glycémiques systématiques chez des sujets ne se plaignant de rien. On doit donc se contenter presque uniquement de données de prévalence pour le diabète de type 2 (nombre de cas ayant la maladie dans une population à un moment donné). De plus, les comparaisons temporo-spatiales de prévalence du diabète de type 2 sont rendues difficiles du fait de l'hétérogé-

* Service de diabétologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris ; Inserm U-780, 94800 Villejuif.
dominique.simon@psl.aphp.fr



TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

néité des méthodes employées pour porter le diagnostic de diabète (utilisation de la glycémie à jeun et/ou de l'HGPO) et des modifications assez fréquentes des critères diagnostiques dans le passé. Les données sur l'épidémiologie du diabète de type 2 doivent donc être accueillies avec un certain esprit critique.

## Définition du diabète de type 2

L'OMS, dans la dernière révision des critères diagnostiques en 2006,[1] comme l'*American Diabetes Association* (ADA) en 2010,[2] indique que, en dehors de la grossesse (nous n'aborderons pas ici la question du diabète gestationnel), le diagnostic de diabète peut être retenu devant :

– soit la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et glycémie (sur plasma veineux) ⩾ 2,00 g/L (11,1 mmol/L) ;

– soit une glycémie (sur plasma veineux) à jeun ⩾ 1,26 g/L (7,0 mmol/L) ;

– soit une glycémie (sur plasma veineux) à 2 heures sous HGPO ⩾ 2,00 g/L (11,1 mmol/L).

En pratique clinique, en l'absence de symptômes, il convient d'obtenir confirmation par une deuxième mesure glycémique avant de retenir le diagnostic de diabète.

Dans la réalité quotidienne, l'HGPO n'est que très peu utilisée et seule la glycémie à jeun est effectuée, même si l'étude DECODE a indiqué que la glycémie à la 2e heure de l'HGPO prédisait mieux que la glycémie à jeun la mortalité cardiovasculaire.[3] Le souci de simplifier les procédures diagnostiques du diabète a aussi amené à envisager d'utiliser le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) pour la détection du diabète dès la fin des années 1970 mais, 30 ans plus tard, la preuve de l'intérêt du dosage de l'HbA1c dans cette indication n'a toujours pas été apportée même si l'*American Diabetes Association* a relancé le débat[4] et introduit un taux d'HbA1c ⩾ 6,5 % dans les critères diagnostiques du diabète.[2]

### POUR LA PRATIQUE

- Repérer les sujets ayant une obésité abdominale.
- Proposer à ces sujets à fort risque de diabète (et aussi de maladies cardiovasculaires) des mesures hygiéno-diététiques de prévention.
- Leur demander en particulier de marcher tous les jours une trentaine de minutes.
- Leur demander aussi de réduire leurs apports de graisses, en particulier d'origine animale.
- Inciter tous les jeunes à faire du sport.

## Prévalence du diabète de type 2

### Données internationales

Du fait de l'écrasante proportion du diabète de type 2 qui représente plus de 90 % de l'ensemble des diabètes, à l'échelle de la planète la prévalence du diabète de type 2 peut être assimilée en première approximation à la prévalence du diabète tous types confondus ; chez les sujets d'âge supérieur ou égal à 20 ans, cette prévalence était de 4,0 % en 1995, avec une prévision d'augmentation à 5,4 % en 2025, sensiblement identique dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement. En nombre de diabétiques, le chiffre devrait passer de 135 à 300 millions entre 1995 et 2025. Il faut souligner que ces projections de l'OMS sont sans doute très sous-estimées car elles ne tiennent compte que de l'évolution démographique attendue, sans prendre en considération l'évolution de l'obésité.[5]

La prévalence est plus élevée actuellement dans les pays industrialisés et elle le restera, mais l'accroissement du nombre des diabétiques proviendra surtout des pays en développement où une augmentation de 171 % est prévue (de 84 à 228 millions), alors que les pays industrialisés devraient connaître une augmentation de 41 % seulement (de 51 à 72 millions). En 2025, plus de 75 % des diabétiques résideront dans les pays en développement, contre 62 % en 1995. Dans les pays en développement, la plupart des diabétiques sont âgés de 45 à 64 ans, alors que dans les pays développés la majorité des diabétiques ont plus de 65 ans. Les pays comprenant le plus grand nombre de diabétiques sont dans l'ordre, l'Inde, la Chine et les États-Unis.[5] La situation en Asie est particulièrement préoccupante et la notion de « diabète épidémique » y correspond à une réalité, avec un diabète de type 2 qui débute à un âge relativement jeune, chez des sujets ayant un indice de corpulence (ou indice de masse corporelle [IMC]) plutôt bas mais avec une répartition abdominale de la graisse plus prononcée que chez les Caucasiens à indice de corpulence égal.[6]

Les données de prévalence du diabète de type 2 à travers le monde (tableau 1) indiquent d'énormes différences entre groupes ethniques et, à l'intérieur d'une même ethnie, suivant le lieu d'implantation géographique. Ces comparaisons soulignent le rôle des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement dans la prédisposition au diabète de type 2, et montrent qu'il y a dans toutes les ethnies moins de diabétiques à la campagne qu'à la ville.

### Données françaises

En France, nous disposons depuis 1998 de données précises de prévalence du diabète, grâce au Système d'information de l'Assurance maladie (SIAM) qui enregistre toutes les prestations remboursées aux assurés sociaux. En métropole, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était estimée à 3,06 % en 1998,[7] avec environ 92 % de diabétiques de type 2. En ajoutant les patients diabétiques de type 2 traités uniquement par mesures hygiéno-diététiques, la prévalence du



TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

TABLEAU 1

**Prévalence du diabète chez les sujets de 30 à 64 ans dans différents groupes ethniques et diverses régions du monde**

| | < 3 % | 3 à 10 % | 11 à 20 % | > 20 % |
|---|---|---|---|---|
| **Chinois** | Da Qing (Chine continentale) | Singapour | Île Maurice | |
| **Indiens (d'Inde)** | Inde du Sud (rurale) | Dar-es-Salaam (Tanzanie) | Madras<br>Durban (Afrique du Sud)<br>Singapour<br>Île Maurice | Îles Fidji |
| **Amérindiens** | Mapuches (Chili) | Pimas (Mexique) | | Pimas (Arizona) |
| **Mélanésiens** | Fidji (ruraux) | Fidji (urbains) | | |
| **Micronésiens** | | Kiribati (ruraux) | Kiribati (urbains) | Nauru |

TABLEAU 2

**Influence des facteurs génétiques et environnementaux sur la prévalence du diabète de type 2**

| | **Pimas d'Arizona** (n = 888) | **Pimas du Mexique** (n = 224) | **Mexicains** (n = 193) |
|---|---|---|---|
| **Indice de masse corporelle** (kg/m$^2$) | 34,6 ± 7,9 | 25,1 ± 4,2 | 25,8 ± 4,4 |
| **Apports caloriques** (kCal/j) | 1751 ± 788 | 2485 ± 563 | 2593 ± 600 |
| **Apports lipidiques** (%) | 34,5 ± 9,5 | 26,3 ± 6,3 | 25,4 ± 5,8 |
| **Activité physique** (h/semaine) | 7 ± 3 | 27 ± 2 | 27 ± 1 |
| **Prévalence du diabète de type 2** | 38,1 | 7,1 | 2,6 |

diabète de type 2 diagnostiqué était proche de 3 % dans la population française métropolitaine en 1998. De plus, il y avait les diabétiques de type 2 non diagnostiqués dont le nombre ne dépassait probablement pas 500000 car la pratique du dépistage systématique du diabète est très répandue en France.[8] Avec une augmentation d'environ 3,2 % par an on aboutissait en 2005 à un chiffre de près de 3,5 % de diabètiques de type 2 traités pharmacologiquement en France métropolitaine.[9] Les dernières données portant sur 2007 et incluant les départements d'outre-mer (DOM) indiquent une prévalence du diabète traité de 3,95 %, correspondant à 2,5 millions de personnes, et la proportion de diabète de type 2 reste voisine de 92 %.[10] Les prévalences les plus fortes sont rencontrées dans les DOM avec 7,8 % à La Réunion, 7,3 % en Guadeloupe et 6,8 % en Martinique, alors qu'en métropole c'est le quart nord-est et la Seine-Saint-Denis (5,1 %) qui sont les plus touchés.[10] Le terme « épidémie » est donc à peine excessif lorsqu'on l'applique au diabète de type 2 en France.

## Facteurs de risque du diabète de type 2

L'influence de l'environnement et des facteurs génétiques dans l'apparition du diabète de type 2, fortement suggérée par le tableau 1, est clairement démontrée par le tableau 2. Celui-ci présente les résultats d'une étude qui a comparé deux groupes d'Indiens Pimas : ceux implantés en Arizona, qui ont la plus forte prévalence de diabète de type 2 au monde, et leurs cousins qui ont poursuivi leur route jusqu'au Mexique lors de la migration des Pimas depuis le continent asiatique, à travers le détroit de Behring, il y a plus de 700 ans.[11]

Les Pimas du Mexique vivent dans une région montagneuse difficilement accessible et gardent un mode de vie ancestral, alors que les Pimas d'Arizona sont implantés tout près de Phoenix et sont très influencés par la civilisation occidentale. Un petit groupe de Mexicains installés près de la réserve des Pimas a également été examiné. Les données recueillies (tableau 2) montrent, sur des groupes appariés pour l'âge et le sexe, d'impressionnantes différences entre Pimas pour l'indice de corpulence



TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

# Faut-il demander aux patients de mesurer leur glycémie post-prandiale ?

André Grimaldi *

**Oui, s'il s'agit d'une femme enceinte,** qu'il s'agisse d'un diabète prégestationnel ou d'un diabète gestationnel. En effet, dans ce cas, l'hyperglycémie préprandiale, comme l'hyperglycémie post-prandiale, provoque l'hyperinsulinisme fœtal à l'origine de la macrosomie. Pour réduire l'hyperglycémie post-prandiale, les femmes diabétiques enceintes doivent donc diminuer et si nécessaire fragmenter les apports glucidiques, notamment au petit déjeuner. Lorsqu'elles sont traitées par insuline, elles doivent injecter les analogues rapides 15 minutes avant le début du repas pour réduire le pic post-prandial.

**En dehors de cette situation particulière,** la mesure de la glycémie post-prandiale n'est utile que si le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est pas satisfaisant, alors que les glycémies préprandiales sont dans les valeurs souhaitées, c'est-à-dire entre 0,70 et 1,20 g/L. Il convient alors de demander aux patients de mesurer leur glycémie 3 ou 4 heures après le repas, ou de faire un holter glycémique pour adapter en conséquence le traitement. Cependant, il n'y a pas à ce jour de preuve, dans le diabète de type 2 comme dans le diabète de type 1, que l'hyperglycémie post-prandiale soit un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Il n'y a donc pas lieu de mesurer la glycémie post-prandiale lorsque le taux d'HbA1c est satisfaisant.

L'hyperglycémie post-prandiale est un simple marqueur du risque cardiovasculaire chez les patients ayant une tolérance normale au glucose, ou chez les intolérants au glucose, sûrement parce qu'elle reflète mieux, dans ces populations, l'insulinorésistance que la glycémie préprandiale.

**Chez les diabétiques de type 1** traités par une insulinothérapie basale-prandiale, il peut être utile de mesurer la glycémie 3 à 4 heures après le début du repas, pour éventuellement faire un supplément d'insuline analogue rapide si la glycémie dépasse l'objectif (p. ex. si elle est supérieure ou égale à 1,60 g/L).

* Service de diabétologie-métabolisme, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75651 Paris Cedex 13.
andre.grimaldi@psl.aphp.fr

L'auteur de l'article déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts avec le contenu de l'article, bien qu'il ait reçu des honoraires pour des conférences et des réunions de conseils des laboratoires Servier, GSK, Sanofi-Aventis, Novo-Nordisk, Eli Llily, MSD, Merck Serono, Astra Zeneca, Takeda.

et la prévalence du diabète, dans le sens attendu. Surtout, moins prévisibles, il y a une énorme différence pour l'activité physique, près de 4 fois plus importante chez les Pimas mexicains, et un discret contraste pour les apports caloriques, un peu plus élevés chez les Pimas mexicains, mais avec une proportion de lipides nettement moindre. La comparaison entre les deux groupes d'Indiens Pimas illustre l'influence du mode de vie sur le risque de diabète de type 2, mettant bien en évidence l'impact majeur de l'activité physique et des apports lipidiques dans l'alimentation. La comparaison entre Mexicains et Pimas du Mexique souligne, elle, le rôle des facteurs génétiques puisque les Pimas sont près de trois fois plus touchés par le diabète de type 2 bien qu'ils aient un indice de corpulence inférieur.

Ces études d'observation laissent à penser que le mode de vie joue probablement plus que la prédisposition génétique dans le déterminisme du diabète de type 2.[11] L'influence du mode de vie dans la survenue du diabète de type 2 a été formellement démontrée par trois études d'intervention randomisées et contrôlées en Chine, [12] en Finlande, [13] et aux États-Unis, [14] où des mesures hygiéno-diététiques ont réduit très fortement la survenue du diabète de type 2 chez des sujets à haut risque intolérants au glucose (glycémie à 2 heures de l'HGPO entre 1,40 et 2,00 g/L).

L'obésité constitue le lien entre mode de vie et diabète de type 2, surtout en cas de répartition abdominale de la graisse comme l'avait noté Jean Vague dès les années 1950,[15] avec le « syndrome d'insulinorésistance ».[16] La croissance galopante de l'obésité à travers le monde est une des raisons majeures de l'inflation épidémique du diabète de type 2. La France n'est pas épargnée dans ce domaine. Ainsi, chez les plus de 17 ans, la prévalence de l'obésité (IMC $\geqslant$ 30 kg/m$^2$) est passée de 8,6 % en 1997 à 10,1 % en 2000 puis 11,9 % en 2003 puis 13,1 % en 2006 et, dans le même temps, la prévalence du surpoids (25 kg/m$^2$ < IMC < 30 kg/m$^2$) est passée à 29,8 %, 30,6 %, 31,5 % puis 30,6 % d'après les enquêtes OBEPI.[17] De plus, l'obésité chez l'enfant croît à grande vitesse, avec un taux de 15 % en 2000 pour l'obésité définie par le 97$^e$ percentile pour le même sexe et le même âge en 1965, soit une multiplication par 5 en 35 ans. Avec l'obésité, le vieillissement constitue l'autre facteur de risque majeur de diabète de type 2, et l'allongement de l'espérance de vie est l'autre cause principale de l'épidémie de diabète. L'importance du facteur âge est illustrée par les données de la Caisse nationale d'Assurance maladie des travailleurs salariés en 2007 où le pic de prévalence du diabète se situe entre 75 et 79 ans, avec un taux de diabétiques traités pharmacologiquement de 18,2 % chez les hommes et de 13,2 % chez les femmes.[10]



TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

## Conclusion

Le diabète de type 2 est aujourd'hui une maladie parfaitement bien définie, avec des critères diagnostiques précis ne soulevant plus guère de discussions au niveau international, ayant relativement peu évolué depuis 1980. Les données épidémiologiques indiquent que le diabète de type 2 constitue une préoccupation majeure en termes de santé publique. Son expansion, en particulier en Asie, justifie aujourd'hui la qualification d'« épidémie » qui pouvait sembler lui être appliquée un peu abusivement il y a quelques années. La France est maintenant concernée par ce phénomène. La prévention du diabète de type 2 passe par des mesures de modification du mode de vie dont la mise en application n'est pas simple. Une volonté politique se manifeste dans notre pays, comme dans beaucoup d'autres, avec le Programme national nutrition santé, pour amener les populations à changer leur comportement alimentaire et accroître leur activité physique. Il faut espérer le succès de ces mesures préventives pour que l'épidémie soit freinée ou, mieux, enrayée. C'est la condition nécessaire pour que, le vieillissement des populations aidant, le diabète ne devienne à court terme le principal pourvoyeur des complications chroniques les plus lourdes, cardiovasculaires et néphrologiques, sources de sévères handicaps et de dépenses de santé majeures.•

L'auteur a participé à des groupes d'experts ou été rétribué pour donner des conférences pour les laboratoires Astra-Zeneca, Bristol Myers Squibb, Glaxo-Smith Kline, Novartis, Sanofi-Aventis et Servier.

**SUMMARY** Epidemiological features of type 2 diabetes

Type 2 diabetes (T2D) represents more than 90% of whole diabetes in the world. Thus T2D prevalence can be estimated as all types diabetes prevalence in a proxy approach. In subjects aged 20 or older, its prevalence reached 4.0% in 1995 and was expected to increase to 5.4% in 2025. In number of diabetic patients, it means they were 135 millions in 1995 and should be 300 millions in 2025. Moreover, these estimates by WHO, based only upon the expected demographic evolution, did not take into account expected changes in obesity prevalence and thus underevaluate what should occur. The increase in diabetic patients number should provide mainly from developing countries, in particular India and China, where more than 75% of diabetic patients will live in 2025, compared to 62% in 1995. In France, pharmacologically treated diabetes prevalence reached 3.95% in 2007, with 2.5 millions diabetic patients, around 92% of them having T2D. The overwhelming increase of obesity is the first cause of "diabetes epidemics", while ageing of the population, with a longer life expectancy, is the other main contributor. Prevention of T2D needs to have lifestyle modifications implemented at the population level, not an easy task.

**RÉSUMÉ** Épidémiologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 représente plus de 90 % de l'ensemble des diabètes à l'échelle de la planète, aussi sa prévalence peut-elle être assimilée en première approximation à la prévalence du diabète tous types confondus. Chez les sujets d'âge supérieur ou égal à 20 ans, cette prévalence était de 4,0 % en 1995, avec une prévision d'augmentation à 5,4 % en 2025. En nombre de diabétiques, le chiffre doit passer de 135 à 300 millions entre 1995 et 2025. Ces projections de l'Organisation mondiale de la santé, basées uniquement sur l'évolution démographique attendue sans prendre en compte l'évolution de l'obésité, sont sans doute très sous-estimées. L'accroissement du nombre des diabétiques proviendra surtout des pays en développement, en particulier l'Inde et la Chine, où plus de 75 % des diabétiques résideront en 2025 contre 62 % en 1995. En France, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était de 3,95 % en 2007, soit 2,5 millions de personnes, avec environ 92 % de diabète de type 2. La croissance galopante de l'obésité est une des raisons majeures de cette inflation épidémique ; le vieillissement, avec l'allongement de l'espérance de vie, constitue l'autre facteur de risque majeur de diabète de type 2. La prévention du diabète de type 2 passe par des mesures de modification du mode de vie dont la mise en application n'est pas simple.

**RÉF**ÉRENCES

1. **Report of a World Health Organization/International Diabetes Federation Consultation.** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. WHO Document production service, Geneva, 2006.
2. **American Diabetes Association.** Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010;33:S62-9.
3. **DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group.** Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour glucose diagnostic criteria. Arch Int Med 2001;161:397-405.
4. **International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes.** Diabetes Care 2009;32:1327-34.
5. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.** Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
6. **Chan JCN, Malik V, Jia W, et al.** Diabetes in Asia. Epidemiology, risk factors, and pathophysiology. JAMA 2009;301:2129-40.
7. **Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H.** L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. Diabetes Metab 2000;26:S11-24.
8. **Cogneau J, Balkau B, Weill A, Liard F, Simon D.** Assessment of diabetes screening by general practitioners in France: the EPIDIA Study. Diabetic Med 2006;23:803-7.
9. **Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H.** Diabetes prevalence and treatment of diabetic patients in France: trends between 2000 and 2005. Diabetes Metab 2008;34:266-72.
10. **Kusnik-Joinville O, Weill A, Ricordeau P, Allemand H.** Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4 % et des disparités géographiques croissantes. BEH 2008;43:409-13.
11. **Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al.** Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the US. Diabetes Care 2006;29:1866-71.
12. **Pan XR, Li GW, Hu YH, et al.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. Diabetes Care 1997;20:537-44.
13. **Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.** Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
14. **Knowter WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.** Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
15. **Vague J.** The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and calculous disease. Am J Clin Nutr 1956;4:20-34.
16. **Reaven GM.** Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
17. **Charles MA, Eschwege E, Basdevant A.** Monitoring the obesity epidemic in France: the OBEPI surveys 1997-2006. Obesity 2008;16:2182-6.



TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

# De l'insulinorésistance à l'insulinopénie

Fabrizio Andreelli, Chloé Amouyal*

Le diabète de type 2 est une pathologie très complexe qui associe d'abord un excès d'adiposité abdominale, puis une insulinorésistance et, enfin, une carence relative en insuline. Les études prospectives de suivi de populations prédisposées à cette maladie ont permis de renouveler notre compréhension des différentes étapes de la genèse du diabète de type 2, en particulier des mécanismes impliqués dans la transition de l'insulinorésistance vers l'insulinopénie.

## Définition de l'insulinorésistance

L'insuline permet de réduire la glycémie (en réduisant la production hépatique de glucose et en augmentant le transport de glucose dans le muscle squelettique) et de contrôler les paramètres lipidiques (contrôle de l'hypertriglycéridémie post-prandiale et stockage dans l'adipocyte des lipides ingérés).
L'insulinorésistance a une définition extrêmement simple : c'est une réduction des actions de l'insuline décrites ci-dessus. Par conséquent, il est nécessaire, soit d'augmenter la sécrétion d'insuline endogène, soit d'utiliser des doses plus importantes d'insuline (en cas de diabète de type 2 traité), pour forcer le barrage de l'insulinorésistance et obtenir les mêmes effets que ceux observés en l'absence d'insulinorésistance.

## Obésité abdominale du patient diabétique de type 2

L'histoire naturelle de l'insulinorésistance est connue pour certaines populations à haut risque comme les indiens Pima d'Arizona (*v.* page 471).[1] Dans cette population, la prévalence du diabète de type 2 est l'une des plus élevées au monde (proche de 50 %). Le suivi longitudinal des sujets montre que le surpoids précède le développement de l'insulinorésistance.
Ce surpoids est particulier, car constitué d'un excès d'adiposité abdominale. Le tour de taille augmente parallèlement à l'accumulation de tissu gras intra-abdominal (ou viscéral) et au développement de l'insulinorésistance. À indice de masse corporelle (IMC) identique, seuls les sujets avec un excès d'adiposité abdominale (un tour de taille élevé) ont une insulinorésistance. Au contraire, les sujets qui ont un excès de masse grasse sous-ombilicale (prédominant dans les hanches ou surpoids gynoïde) n'ont pas d'insulinorésistance ni de risque de développer plus tard un diabète de type 2. Cela indique clairement que l'IMC n'est pas un déterminant de l'insulinorésistance (ou du risque de diabète de type 2). C'est la distribution dans le corps de l'excès de masse grasse qui détermine ce risque.
Pour reconnaître les sujets atteints d'insulinorésistance (ou prédisposés), il suffit de mesurer le tour de taille. Cette mesure s'intègre dans la recherche d'un syndrome métabolique (ou syndrome d'insulinorésistance) [*v.* tableau] qui atteindrait 20 % des sujets en surpoids en France.

## Adaptation de la sécrétion d'insuline

L'apparition d'une insulinorésistance provoque une adaptation de l'insulinosécrétion endogène à la hausse afin de compenser la réduction de l'effet de l'insuline dans les tissus. Cette adaptation de l'insulinosécrétion est un processus fondamental qui permet de maintenir la glycémie dans des valeurs normales. Le sujet reste ainsi normoglycémique tout en ayant un taux élevé d'insuline circulante à la fois à jeun et en post-prandial. On considère que ce profil métabolique (glycémie normale et insulinémie élevée), caractéristique d'une insulinorésistance, va persister pendant au moins 10 ans pendant lesquels l'obésité abdominale s'aggrave. Au-delà d'un certain seuil d'accumulation de graisse viscérale, le profil métabolique change, on constate alors une réduction de l'insulinosécrétion alors que l'insulinorésistance persiste. Cette dernière n'est donc plus compensée, la glycémie augmente proportionnellement à la réduction de l'insulinosécrétion et le patient devient diabétique (c'est-à-dire hyperglycémique) [fig. 1].
Le passage du stade normoglycémie-insulinorésistance au stade hyperglycémie-insulinorésistance résulte donc de la réduction de l'insulinosécrétion.
Les patients diabétiques de type 2 sont donc tous, par définition, carencés en insuline (insulinopéniques).
Même si les taux d'insuline à jeun et en post-prandial des patients diabétiques de type 2 sont supérieurs à ceux de sujets parfaitement sains,

**TABLEAU 1** Paramètres définissant le syndrome métabolique

**SEUILS DES TOURS DE TAILLE**

- Tour de taille > 102 cm (hommes États-Unis) et > 88 cm (femmes États-Unis)
- Tour de taille > 94 cm (hommes européens) et > 80 cm (femmes européennes)
- Tour de taille > 90 cm (hommes Asie du Sud) et > 80 cm (femmes Asie du Sud)
- Tour de taille > 90 cm (hommes Chine) et > 80 cm (femmes Chine)
- Tour de taille > 85 cm (hommes Japon) et > 80 cm (femmes Japon)

**AU MOINS DEUX FACTEURS PARMI LES SUIVANTS**

- Triglycérides > 1,5 g/L ou 1,7 mmol/L ou traitement
- HDL-cholestérol < 0,4 g/L ou 1,0 mmol/L (hommes) et < 0,5 g/L ou 1,3 mmol/L (femmes)
- TA systolique > 130 mmHg ou diastolique > 85 mmHg ou traitement
- Glycémie à jeun > 1 g/L (5,6 mmol/L) ou diabète de type 2

**HDL :** lipoprotéines de haute densité ;
**TA :** pression artérielle

* Service de diabétologie-endocrinologie-nutrition, CHU Bichat-Claude Bernard, AP-HP, 75877 Paris Cedex 18.
fabrizio.andreelli@bch.aphp.fr



TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

ces niveaux d'insulinémie ne sont plus adaptés au niveau de l'insulinorésistance qui reste présente chez les patients diabétiques de type 2 (fig. 1). Ainsi, la dysfonction de la cellule β pancréatique est un phénomène crucial dans la genèse du diabète de type 2 ; elle résulte à la fois d'une réduction de la fonctionnalité et du nombre des cellules β existantes.

Outre ces anomalies quantitatives, le patient insulinorésistant a également des anomalies qualitatives de l'insulinosécrétion. Avant même l'apparition de l'hyperglycémie, au stade d'insulinorésistance normoglycémique, une des premières anomalies mise en évidence est la perte de la phase précoce de l'insulinosécrétion. Or, la phase précoce de l'insulinosécrétion est capitale pour éviter l'hyperglycémie, et sa réduction ne peut être compensée par une hausse de la phase tardive de la sécrétion d'insuline. Enfin, ces patients ont un défaut de maturation de l'insuline libérée avec une hausse de sécrétion de la pro-insuline (c'est-à-dire de l'insuline non clivée de son C-peptide et sans pouvoir hypoglycémiant). Les anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion sont donc particulièrement nombreuses et complexes.

## Mécanismes en jeu

La définition du diabète de type 2 est l'hyperglycémie. Pourtant, outre des facteurs génétiques de prédisposition, son déterminisme est en partie lié à un excès pondéral particulier (surpoids abdominal), donc à un problème d'excès lipidique. On ne sait pas encore pourquoi certains sujets accumulent l'excès lipidique dans le tissu adipeux viscéral abdominal et d'autres non.

Le lien entre tour de taille augmenté, insulinorésistance et diabète de type 2 s'explique en partie par les propriétés particulières du tissu adipeux intra-abdominal. En effet, ce tissu a des capacités lipolytiques (libération de ses réserves lipidiques sous forme d'acides gras circulants) plus importantes que le tissu adipeux sous-cutané (principal tissu de stockage lipidique stable au cours du temps).[2] Cela explique que le tissu adipeux viscéral libère de manière inappropriée des acides gras libres dans la circulation péritonéale qui les récupère et les adresse au foie via la veine porte (fig. 2).

Le foie stocke une partie de l'excès lipidique (c'est l'origine de la stéatose hépatique non alcoolique [NASH]) et en exporte une partie dans la circulation sous forme de triglycérides-lipoprotéines de très basse densité (VLDL) [c'est l'origine de l'hypertriglycéridémie observée chez le sujet obèse insulinorésistant avec ou sans diabète de type 2].

Les tissus comme le muscle squelettique et la cellule β pancréatique vont à leur tour capter l'excès lipidique en hydrolysant les triglycérides-VLDL circulants et récupérer de cette façon les acides gras. Ainsi, l'excès d'adiposité abdominale est à l'origine de l'accumulation de lipides dans

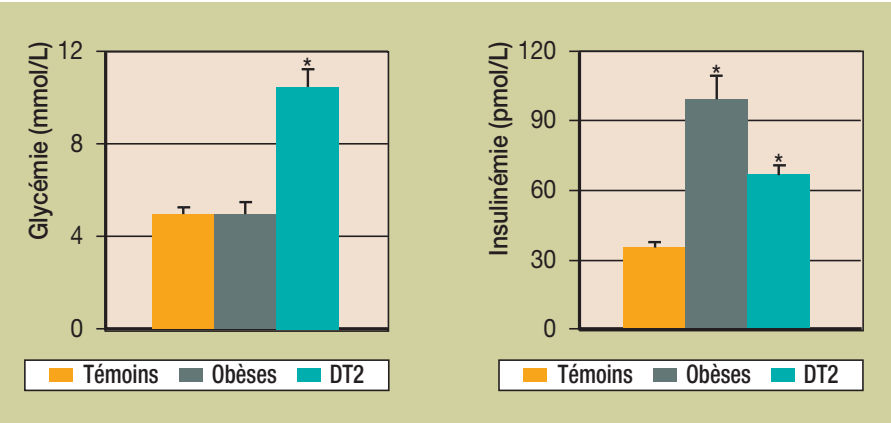


**FIGURE 1 Comparaison des glycémies et insulinémies à jeun chez des sujets témoins, des patients obèses non diabétiques et des patients diabétiques de type 2.**
On constate que les patients obèses non diabétiques sont hyperinsulinémiques par rapport aux sujets témoins et aux patients diabétiques de type 2 (DT2). Ces derniers ont une sécrétion d'insuline réduite.
n = 15 par groupes, moyennes ± erreur standard sur la moyenne;
* : $p < 0,05$ par rapport aux témoins.
*(F. Andreelli, données personnelles).*

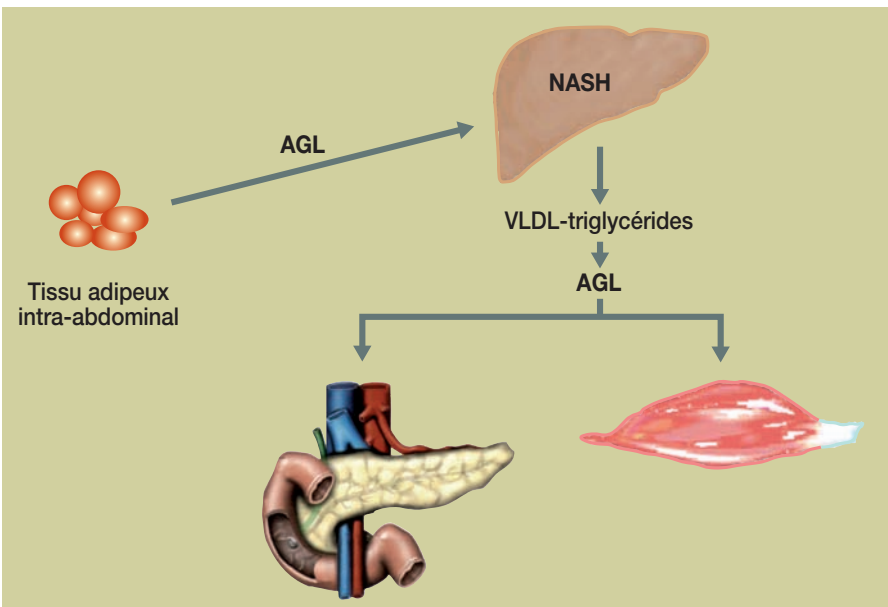


**FIGURE 2** Le tissu adipeux intra-abdominal en excès libère ses réserves lipidiques sous forme d'acides gras libres (AGL) qui sont adressés vers le foie via la veine porte. Après leur stockage intrahépatocytaire (responsable de la stéatose hépatique non alcoolique [NASH]), les acides gras sont libérés sous forme de VLDL [lipoprotéines de très basse densité]-triglycérides dans la circulation générale. Ceux-là vont être hydrolysés, libérant à nouveau les acides gras qui seront stockés dans les cellules β pancréatiques et dans les muscles squelettiques.



TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

le foie, le muscle squelettique[3] et la cellule β pancréatique.[4] Ces lipides stockés hors du tissu adipeux sont dénommés lipides ectopiques. Chez le rongeur, il est prouvé que l'excès de lipides stockés altère à long terme l'insulinosécrétion et favorise la perte de la masse cellulaire β pancréatique par des phénomènes d'apoptose.[4] En effet, l'accumulation de lipides dans la cellule β pancréatique favorise la synthèse de dérivés cytotoxiques (les céramides) qui initient les différentes étapes de l'apoptose cellulaire. Il est maintenant bien établi que le diabète de type 2 s'aggrave au cours du temps, ce qui conduit à une escalade thérapeutique nécessaire pour contrôler l'hyperglycémie. Cette aggravation serait liée à la réduction progressive du nombre de cellules β pancréatiques, réduction dont la cinétique de survenue est variable d'un patient à l'autre. Ainsi, plus que l'insulinorésistance, c'est l'insulinopénie qui fait la gravité du diabète.

## Conclusion

L'insulinorésistance provoque une hausse de l'insulinosécrétion endogène. Dès que ce mécanisme est en défaut, l'insulinorésistance n'est plus compensée et l'hyperglycémie apparaît. L'insulinopénie observée chez le patient diabétique de type 2 est une étape importante de l'évolution de cette pathologie qui témoigne d'un dysfonctionnement important de la masse cellulaire β pancréatique et/ou de sa fonctionnalité. Les stratégies thérapeutiques futures en diabétologie seront basées sur des moyens de perte pondérale significative, permettant de réduire les dépôts ectopiques de lipides et/ou sur des moyens de préservation ou de restauration pharmacologiques de l'insulinosécrétion (en particulier via la modulation du nombre des cellules β pancréatiques). •

**RÉF**ÉRENCES

1. **Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE.** The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:787-94.
2. **Bjorntorp P.** Différences métaboliques entre graisse viscérale et graisse abdominale sous-cutanée. Diabetes Metabolism 2000;26:10-3.
3. **Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, et al.** Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. Diabetes 2002;51:144-51.
4. **Ahren B.** Type 2 diabetes, insulin secretion and beta-cell mass. Curr Mol Med 2005;5:275-86.

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE. **www.has-sante.fr**
**TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2** (actualisation, novembre 2006). Extrait.

### Escalade thérapeutique dans le diabète de type 2

| Seuil de prescription | Stratégie thérapeutique | Objectif |
|---|---|---|
| **HbA1c > 6 %** | **ÉTAPE 1**<br>**Mesures hygiéno-diététiques** | **HbA1c < 6 %** |
| **Si malgré étape 1 HbA1c > 6 %**<br>**(à la phase précoce du diabète)** | **ÉTAPE 2**<br>**Monothérapie + MHD : metformine voire IAG** | **Maintenir l'HbA1c < 6,5 %** |
| **Si malgré étape 1, HbA1c > 6,5 %** | **Monothérapie au choix + MHD**<br>**Metformine ou IAG ou SU ou glinides** | |
| **Si malgré étape 2, HbA1c > 6,5 %** | **ÉTAPE 3**<br>**Bithérapie + MHD** | **Ramener l'HbA1c < 6,5 %** |
| **Si malgré étape 3, HbA1c > 7 %** | **ÉTAPE 4**<br>**Trithérapie + MHD** ou **Insuline ± ADO ± MHD** | **Ramener l'HbA1c < 7 %** |
| **Si malgré étape 4, HbA1c > 8 %** | **ÉTAPE 5**<br>**Insuline ± ADO + MHD** / **Insuline fractionnée + MHD** | **Ramener l'HbA1c < 7 %** |

**ADO :** antidiabétiques oraux ; **HbA1c :** hémoglobine glyquée ; **IAG :** inhibiteurs des alpha-glucosidases ; **MHD =** mesures hygiéno-diététiques ; **SU :** sulfamides hypoglycémiants ; **Insuline + ADO =** mise à l'insuline, intermédiaire ou lente le soir ; **insuline fractionnée =** plus d'1 injection /j, soit 2 à 4 /j.

**NDLR : sur les discussions actuelles concernant les objectifs glycémiques, voir l'avant-propos du Pr Grimaldi (p. 461) et son article (p. 464).**



TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN